

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

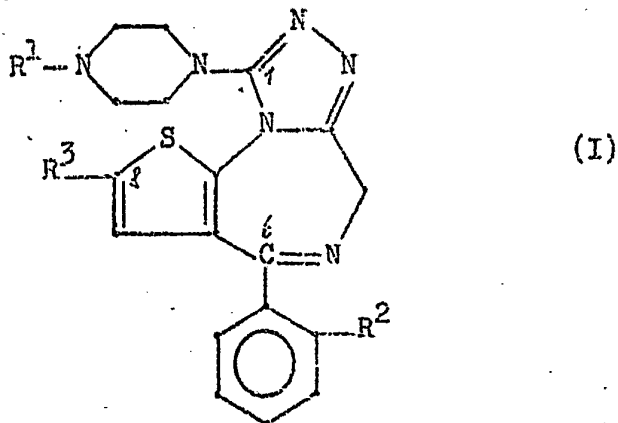
5 ENE. 1979

NUMERO	471.886	(19) A1
FECHA DE PRESENTACION	20-7-78	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO		(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 32 921.1		21-7-77	Rep. Fed. Alemana
P 27 32 943.7		21-7-77	" " "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL		(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D JABIK		
(54) TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-PIPERAZINIL-4HIS- -S-TRIAZOLO/3,4c/TIENO/2,3e/1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS"			
(71) SOLICITANTE (S)		Case 1/586, 587	
C.H. BOEHRINGER SOHN			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana			
(72) INVENTOR (ES)			
Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Adolf Langbein, Dr. Claus Schneider, Dr. Erich Lehr, Dr. Karin Böke y Dr. Franz Josef Kuhn			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE			
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 69.405)	

1 La invención se refiere a nuevas 1-piperazinil-
-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas sustituidas
de la fórmula general



en la que

R¹ significa hidrógeno, un radical alcohilo, halogenoalcoholo, hidroxialcoholo o dialcoholaminoalcoholo de cadena
15 recta o ramificado, un radical fenilo eventualmente sustituido con metilo, metoxi, nitro o halógeno, o un radical piridilo o pirimidinilo o el radical R⁴ - CO -;

R² significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

R³ significa cloro o bromo o un radical alcohilo; y

20 R⁴ significa hidrógeno, alcohilo con 1 a 17 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, fenilo, tolilo, metoxifenilo, halogenofenilo, nitrofenilo o piridilo, a un procedimiento para su preparación, y a su empleo como sustancias activas en medicamentos.

25

En la fórmula general I la designación "alcoholo",

1 si no se indica otra cosa, incluso en las expresiones "hidroxialcohilo" y "halogenoalcohilo", representa un radical alcohilo de cadena recta o ramificado con 1 hasta 3 átomos de carbono. En el caso del radical alcohilo de cadena rec-
5 ta o ramificado con 1 a 17 átomos de carbono (R^4) son preferidos radicales con 1 a 6 átomos de carbono.

"Halógeno" designa los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

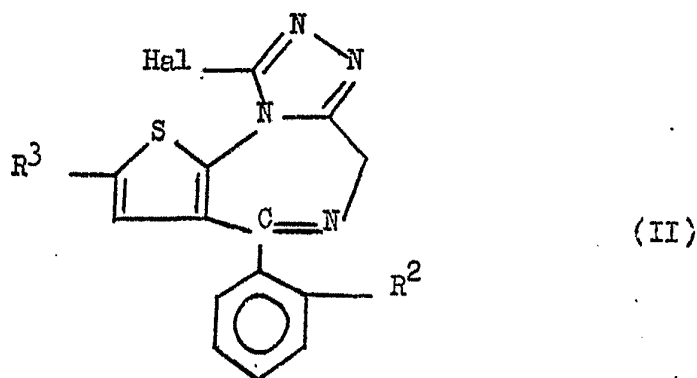
10 Por un radical dialcohilaminoalcohilo ha de entenderse el radical dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo o dietilaminoetilo.

El sustituyente en el anillo fenilo puede estar en posición orto, meta o para.

15 El radical pirídilo puede estar unido en posición 2, 3 ó 4 con respecto al nitrógeno piperazínico.

Se pueden obtener los nuevos compuestos mediante reacción de triazolo-tieno-diazepinas de la fórmula general

20



25

en la que R^2 y R^3 tienen los significados indicados ante-

1 -riormente y Hal significa un átomo de halógeno, con piperazinas de la fórmula general



5

en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente.

La reacción de compuestos de la fórmula general II con una piperazina de la fórmula III se efectúa o bien sin disolvente o bien en disolventes de elevado punto de ebullición, tales como benceno, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, tales como tetracloruro de carbono o cloruro de metileno, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado en cada caso. La duración de la reacción depende del material de partida utilizado, y puede ser desde unos pocos minutos hasta de varias horas.

15

20

Si R¹ significa un radical alcoholo, puede alcoholarse de manera usual un compuesto de la fórmula general I, en la que R¹ significa un átomo de hidrógeno. Como agentes de alcoholación sirven preferentemente halogenuros de alcoholo, sulfatos de dialcoholo o ésteres de ácido toluen sulfónico; se emplean en este caso disolventes, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida o alcoholes inferiores, pero la alcoholación puede realizarse también sin adición de un disolvente.

25

1 En el caso de la introducción de un radical hidroxialcoholo se recomienda la reacción con un óxido de alcoholeno.

5 Los productos finales de la fórmula general I, en los que R¹ significa hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, halogenoalcoholo o dialcoholaminoalcoholo, forman sales estables solubles en agua. Para la formación de sales son adecuados todos los ácidos que forman sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, tales como

10 hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fórmico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico.

15 Según el procedimiento precedente pueden obtenerse, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible:

20 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1- Δ N-(para-clorofenil)-piperazinil-4H-s-triazolo Δ 3,4c Δ tieno Δ 2,3e Δ 1,4-diazepina,

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-fenil-piperazinil)-4H-s-triazolo Δ 3,4c Δ tieno Δ 2,3e Δ 1,4-diazepina,

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1- Δ N-(orto-tolil)-piperazinil-4H-s-triazolo Δ 3,4c Δ tieno Δ 2,3e Δ 1,4-diazepina,

25 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1- Δ N-(orto-clorofenil)-piper-

- 1 zininil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(2-metoxifenil)-piperazi-
nil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(para-fluorofenil)-pipe-
5 razininil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(2-hidroxietil)-piperazi-
nil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(orto-nitrofenil)-piperazi-
10 zininil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-bromofenil)-1-(N-fenil-piperazinil)-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-bromofenil)-1-N-(2-piridil)-piperazinil-
-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-cloro-6-(orto-clorofenil)-1-N-(3-piridil)-piperazinil-
15 -4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(4-piridil)-piperazinil-
-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-fluorofenil)-piperazinil-4H-s-triazolo-
[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
20 8-metil-6-(orto-clorofenil)-1-(N-metil-piperazinil)-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-etil-piperazinil)-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-isopropil-piperazinil)-4H-
25 -s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

- 1 8-bromo-6-(orto-bromofenil)-1-piperazinil-4H-s-triazolo-
 $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(β -hidroxiisopropil)-pi-
 perazinil-4H-s-triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
- 5 8-bromo-(orto-clorofenil)-1-N-(β -cloroetil)-piperazinil-
 -4H-s-triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 8-cloro-6-(orto-clorofenil)-1-piperazinil-4H-s-triazolo-
 $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(β -dimetilaminoetil)-
- 10 -piperazinil-4H-s-triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(dimetilaminometil)-pipe-
 razinil-4H-s-triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-formilpiperazino-4H-s-tria-
 zolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
- 15 1-(N-acetilpiperazino)-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-
 -triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 1-(N-acetilpiperazino)-8-etil-6-(orto-clorofenil)-4H-s-
 -triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 1-(N-acetilpiperazino)-8-cloro-6-(orto-clorofenil)-4H-s-
- 20 -triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 1-(N-acetilpiperazino)-8-bromo-6-(orto-fluorofenil)-4H-s-
 -triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
 1-(N-acetilpiperazino)-8-bromo-6-(orto-bromofenil)-4H-s-
 -triazolo $\overline{3,4c}$ tieno $\overline{2,3e}$ 1,4-diazepina,
- 25 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(γ -hidroxipropil)-piperaz

- 1 zini/4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-estearilpiperazino)-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-1-(N-caproilpiperazino)-6-(orto-clorofenil)-4H-s-
- 5 -triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-benzoilpiperazino)-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(para-fluorobenzoil)-pipe-
razino/4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
- 10 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(orto-metilbenzoil)-pipe-
razino/4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(orto-clorobenzoil)-pipe-
razino/4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(para-nitrobenzoil)-pipe-
- 15 razino/4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-nicotinoil-piperazino)-4H-
-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-picolinoil-piperazino)-4H-
-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,
- 20 1-(N-etcxicarbonil-piperazino)-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-
-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina.

Los compuestos de partida de la fórmula general II son conocidos por la bibliografía.

Los productos finales de la fórmula general I tienen propiedades terapéuticas valiosas y pueden utilizar

1 se como ansiolíticos, tranquilizantes, sedantes y neuro-
lépticos. El efecto principal puede ser diverso en los
compuestos individuales, de tal manera que el centro de
5 gravedad del efecto está en unos casos en el sector neuro-
léptico, y en otros compuestos en el sector somnífero etc.

Así, por ejemplo compuestos, en los que R^1 repre-
senta un radical alcoholilo inferior, manifiestan especial-
mente propiedades ansiolíticas. Pueden formar sales y como
tales son solubles en agua.

10 Los compuestos con hidroxialcoholilo igualmente so-
lubles en agua en la forma de sales tienen una influencia
favorable sobre el comportamiento en el sueño y en estado
de vigilia en un gato, permaneciendo prolongado el SWS (sue-
ño de onda lenta, sueño profundo), acortado el estado de
15 vigilia activo y relajado y poco aumentadas o inalteradas
las fases REM (movimiento rápido del ojo).

Derivados con $R^1 =$ acilo y heteroarilo manifies-
tan junto al pronunciado componente tranquilizante y an-
xiolítico asimismo un buen efecto sobre la reacción de evi-
20 tación del castigo (evitación activa) en ratas, a saber
las dos cualidades de efectos manifiestan aquí máximos cro-
nológicamente desplazados. En este caso predomina primera-
mente la propiedad neuroléptica y sólo posteriormente la
propiedad ansiolítica. También con métodos bioquímicos se
25 obtienen referencias a propiedades neurolépticas de los com

1 - puestos de acil-piperazinilo.

5 Por lo tanto los nuevos compuestos son especialmente adecuados para eliminar estados psicomotores de excitación y angustia, tal como aparecen por ejemplo en casos de esquizofrenia, y además para el tratamiento de estados convulsivos y perturbaciones del sueño de diferentes orígenes.

10 Compuestos, en los que R^1 significa hidrógeno, alcoholilo, hidroxialcoholilo, halogenoalcoholilo o dialcoholilaminoalcoholilo, pueden ser transformados además en sales por adición de ácido solubles en agua, estables, por lo que resulta posible una administración por vía parenteral, y por consiguiente un empleo de estos compuestos como narcóticos de duración corta o ultracorta.

15 Como especialmente eficaces se han manifestado los productos finales de la fórmula general I, en los que R^1 significa hidrógeno, un grupo alcoholilo o hidroxialcoholilo, un radical fenilo o un radical piridilo o el radical $R^4 - CO -$, R^2 significa cloro, R^3 significa bromo y R^4 significa hidrógeno o metilo.

20 La dosis individual de las sustancias según la invención está en 0,05 hasta 50, preferentemente en 0,1 hasta 25 mg (por vía oral) y en 5 hasta 150 mg como dosis diaria.

25

1087

1 Ejemplo 1

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(2-hidroxietil)-piperazi-
nil/4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

5 0,07 moles = 31 g de 1,8-dibromo-6-(orto-clorofe-
nil)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina, 17 g
(0,14 moles) de N-(2-hidroxietil)-piperazina y 800 ml de
xileno se llevan a ebullición a reflujo durante 24 horas.
Se filtra con succión la mezcla de reacción, todavía tibia
10 a través de carbón-tierra de infusorios y el filtrado se
concentra por evaporación en vacío. El residuo se recoge
en cloruro de metileno y la solución se lava con agua. Des-
pués de secar y concentrar por evaporación se obtienen
28,5 g = 81 % de la teoría, del compuesto del título de
punto de fusión 125 - 126°C (en acetato de etilo). La ba-
15 se se suspende con un poco de alcohol y se mezcla con un
pequeño exceso de ácido clorhídrico alcohólico. Después de
la adición de éter cristaliza el clorhidrato, bien soluble
en agua, del compuesto del título, punto de fusión 211 -
- 220°C (con descomposición).

20 De manera análoga, a partir de la base disuelta
en alcohol caliente, mediante adición de 1 mol de ácido ma-
leico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico, se obtienen
las sales correspondientes con rendimiento cuantitativo.

Maleato: punto de fusión 201 - 202°C

Tartrato: punto de fusión 228 - 229°C

25

1087

1 Metanosulfonato: punto de fusión 241 - 242°C

Ejemplo 2

5 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-piperazinil-4H-s-triazolo-
3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

0,01 moles = 4,5 g de 1,8-dibromo-6-(orto-cloro-
fenil)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina se tri-
turan con 0,02 moles = 1,8 g de piperazina y se calientan
durante 15 minutos a 160°C. La masa fundida enfriada se
10 reparte entre cloruro de metileno y agua. Después de sepa-
rar la fase acuosa, la capa en cloruro de metileno se ex-
trae con 100 ml de ácido clorhídrico 2 n. Los extractos se
alcalinizan con amoníaco y el producto de reacción se reco-
ge nuevamente en cloruro de metileno. Después de secar y
15 concentrar por evaporación se obtienen a partir de aceta-
to de etilo 3,8 g = 82 % de la teoría, del compuesto de-
seado del punto de fusión de 246 - 248°C.

Con ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el
clorhidrato de punto de fusión 240°C (con descomposición).

20

Ejemplo 3

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-metilpiperazinil)-4H-s-
-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

4,6 g (0,01 moles) de 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-
25 -1-piperazinil-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

1087

1 - se agitan durante 3 horas a 40 - 50°C en 200 ml de tetra-
hidrofurano con 1,2 ml (0,02 moles) de yoduro de metilo.
El compuesto del título puede separarse por medio de cro-
matografía en columna.

5 El rendimiento es de 3 g = 63% de la teoría, pun-
to de fusión 206-208°C.

El clorhidrato, obtenible con ácido clorhídrico
alcohólico, tiene un punto de fusión de 210°C (con descom-
posición).

10

Ejemplo 4

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-(2-piridil)-piperazinil/
-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

15

0,04 moles = 19 g de 1,8-dibromo-6-(orto-cloro-
fenil)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina se lle-
van a ebullición a reflujo durante 24 horas con 0,08 moles
= 13,4 g de N-piridil-(2)-piperazina y 150 ml de xileno.
El bromhidrato de N-piridil-(2)-piperazina precipitado
se filtra con succión. En el filtrado se encuentra el com-
puesto del título, que se aísla y purifica después de con-
centrar por evaporación y recristalizar en etanol.

20

Rendimiento: 13,2 g = 61 % de la teoría, punto
de fusión 215 - 216°C.

25

Según el método descrito precedentemente se ob-
tienen los siguientes compuestos de la fórmula general I:

1087

1

5

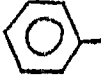
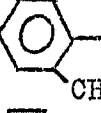
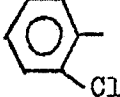
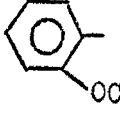

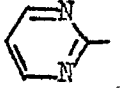
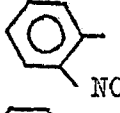
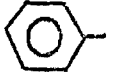
10

15

20

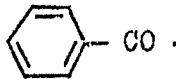
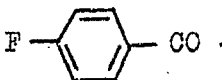
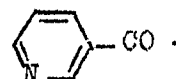
25

1087

Ejemplo Nº	R ²	R ³	R ¹	Punto de fusión °C
5	Cl	Br	- CO - CH ₃	247 - 249
6	Cl	Br	- CO - O - C ₂ H ₅	216 - 218
7	Cl	Br	- COH	205 - 215
8	Cl	Br		248 - 249
9	Cl	Br		241 - 242
10	Cl	Br		134 - 135
11	Cl	Br		218 - 222
12	Cl	Br		240 - 241
13	Cl	Br		262 - 263
14	Cl	Br		264
15	Br	Br		167 - 169
16	F	Br	H -	240 - 242
17	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃ -	180 - 182

(continúa)

1 (continuación)

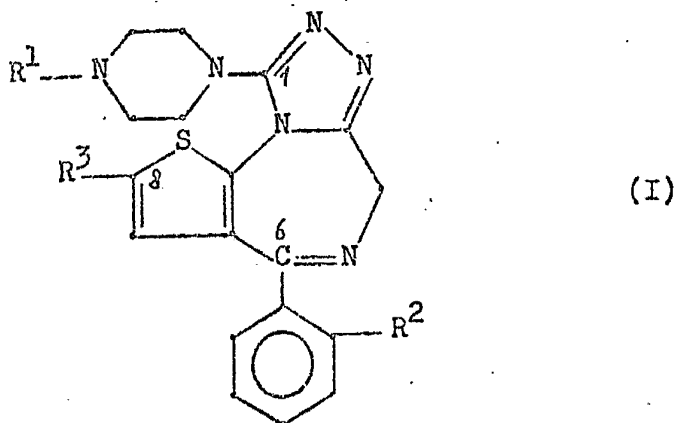
Ejemplo Nº	R ²	R ³	R ¹	Punto de fusión °C
18	Cl	Br	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	224 - 228
19	Cl	Br	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	216 - 217
20	Cl	Cl	H	160 - 162 (descomposición)
21	Cl	Br	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{OH}$	222 - 224
22	Cl	Br	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	196 - 197
23	Cl	Br	 - CO -	294
24	Cl	Br	 - CO -	311 - 312
25	Cl	Br	 - CO -	247 - 248
26	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃ - CO -	220 - 224
27	Cl	Cl	CH ₃ - CO -	222 - 225
28	Cl	Br	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-	126 - 128
29	Cl	Cl	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-	173 - 175
30	Cl	Cl	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ -CO-	126 - 128

25
1087

- REIVINDICACIONES -

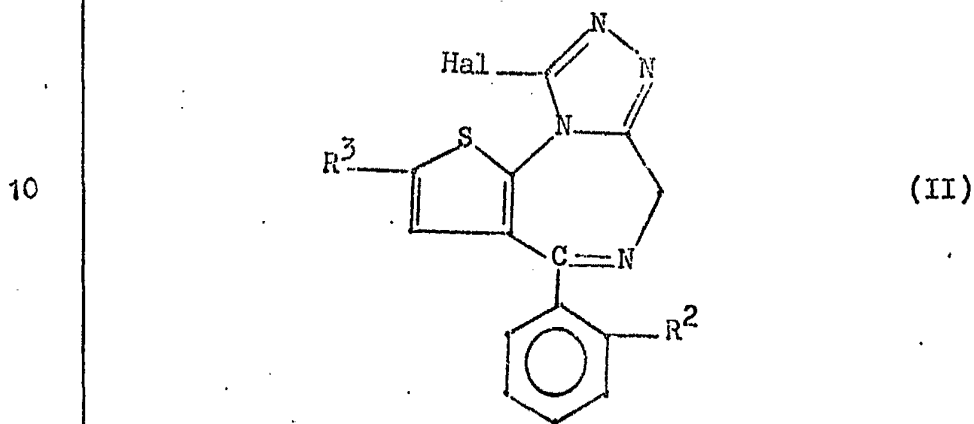
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-piperazinil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas sustituidas de la fórmula general

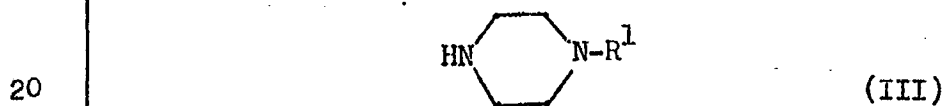


en la que R¹ significa hidrógeno, un radical alcohilo, halogenoalcohilo, hidroxialcohilo o dialcohilaminoalcohilo de cadena recta o ramificado, un radical fenilo eventualmente sustituido con metilo, metoxi, nitro o halógeno, o un radical piridilo o pirimidinilo, o el radical R⁴ - CO -; R²

1 -significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo; R³ significa
 2 cloro o bromo o un radical alcoholo; y R⁴ significa hidró-
 3 geno, alcoholo con 1 a 17 átomos de carbono, alcoxi con 1
 4 a 2 átomos de carbono, fenilo, toliilo, metoxifenilo, halo-
 5 genofenilo, nitrofenilo o piridilo, que se caracteriza por
 6 que compuestos de la fórmula general



15 en la que R² y R³ tienen los significados mencionados an-
 16 teriormente y Hal significa un átomo de halógeno, se hacen
 17 reaccionar con piperazinas de la fórmula general



25 en la que R¹ tiene el significado mencionado anteriormente,
 26 y porque, si R¹ significa hidrógeno, alcoholo, hidroxialco-
 27 hilo, halogenoalcoholo o dialcoholaminoalcoholo, los pro-
 28 ductos finales de la fórmula general I, obtenidos de esta

1 -manera, se transforman eventualmente de manera usual en una
sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
1-piperazinil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas
5 sustituidas.

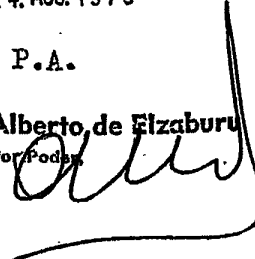
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas
a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 24. AGO. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

15

20

DNM25

1087